

# Análise celular baseada na Segunda Lei da Termodinâmica e suas alterações na presença de uma neoplasia maligna

Palavras-Chave: Segunda Lei da Termodinâmica, Irreversibilidades, Célula

Autores:

Enzo Gimenez Raffa Gonçalves [FEM-UNICAMP]

Prof. Dr. Carlos Eduardo Keutenedjian Mady (orientador) [FEM-UNICAMP]

## I - INTRODUÇÃO:

Uma célula humana, sob a perspectiva da termodinâmica, pode ser considerada como um volume de controle, possuindo fluxos mássicos cruzando sua fronteira, além de interações de calor e trabalho com o meio em que se situa. Desta forma, é possível se utilizar a Primeira e a Segunda Lei da Termodinâmica a fim de se analisar a forma com que a energia e a entropia variam de acordo com o tempo e os impactos que tais grandezas têm sobre a vida de um ser vivo.

Para isso, é necessário o estudo sobre a entropia em si e a forma que rege o comportamento de uma célula com o tempo. A entropia, sob a perspectiva da engenharia, analisa o grau de reversibilidade de um processo termodinâmico, ou seja, verifica se uma mudança de um estado inicial para um final em um sistema fechado ou volume de controle pode ser revertida do mesmo estado final para o mesmo estado inicial. Um aumento da propriedade entropia implica aumentar o número de formas que um sistema pode se organizar. Na natureza, nenhum processo é puramente reversível, tendo-se sempre um aumento da propriedade entropia ao longo do tempo e, portanto, aumentando o grau de desordem do sistema.

Neste sentido, tem-se a formulação da Segunda Lei da Termodinâmica, a

qual avalia a forma com que tal entropia varia em um sistema. Para uma célula, a qual é volume de controle, pode-se aplicar a Segunda Lei ilustrada na Equação (1).

$$\frac{dS_{VC}}{dt} = \sum_{in} \dot{m}_{in} s_{in} - \sum_{out} \dot{m}_{out} s_{out} + \phi_{VC} \left( \frac{\delta \dot{Q}_{VC}}{T} \right) + \dot{\sigma}_{VC} \quad (1)$$

Sendo  $dS_{VC}/dt$  a variação da propriedade entropia no interior da célula ao longo do tempo;  $\delta \dot{Q}_{VC}$  as taxas de calor das interações entre o interior e o exterior do volume de controle;  $T$  a temperatura da fronteira na qual ocorrem tais interações;  $\sum_{in} \dot{m}_{in} s_{in}$  e  $\sum_{out} \dot{m}_{out} s_{out}$ , respectivamente, a entropia relacionada aos fluxos mássicos das substâncias que entram e saem do volume de controle; e  $\dot{\sigma}_{VC}$  a taxa de geração de irreversibilidades pelo volume de controle. Para a célula, é considerada uma análise em intervalos de tempo curtos o suficiente para aproximá-la para um regime permanente, sendo, portanto, o termo transiente de variação de entropia nulo. O termo de geração de irreversibilidades é o ponto chave deste trabalho.

Schrödinger, em seu livro *What is Life?* (1948), trata do denominado “equilíbrio termodinâmico”, estado no qual as propriedades de todos os sistemas (incluindo o ser humano) se equilibram com as do meio em que se encontra. Para os seres humanos, tal equilíbrio é o estado cuja geração de irreversibilidades

acumulada é a máxima possível, na qual, segundo o princípio do máximo acúmulo de entropia de Prigogine & Wiame (1946), ocorre sua morte. Desta forma, Schrödinger afirma que os seres humanos tentam se distanciar de tal estado ao ingerir “negentropia”, oriunda de alimentos, água e respiração, prolongando sua vida.

A equação de Pennes (também conhecida como equação do Biocalor) verifica a distribuição de temperatura em um tecido pela influência das reações do metabolismo e perfusão sanguínea. Sua formulação é apresentada na Equação (2), conforme mostrado em Wissler (1998).

$$\rho_t c_t \frac{\partial T}{\partial t} = k_t \nabla^2 T + \dot{Q}_M''' + \dot{V} \rho_s c_s (1 - \kappa)(T_a - T) \quad (2)$$

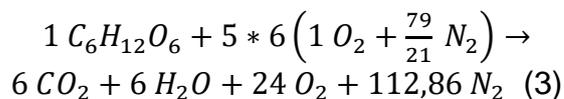
Sendo os sufixos “t” e “s” relacionados, respectivamente, ao tecido analisado e ao sangue arterial. O termo  $\rho$  representa a densidade;  $c$  o calor específico;  $k$  a condutividade térmica;  $T$  e  $T_a$ , respectivamente, a temperatura do tecido e do sangue;  $\dot{Q}_M'''$  a taxa de calor por unidade de volume interior ao volume de controle;  $\dot{V}$  a taxa de perfusão sanguínea; e  $\kappa$  um fator de desequilíbrio térmico entre o sangue e o tecido. Nota-se que consiste em uma equação diferencial parcial, podendo ser resolvida recorrendo a métodos numéricos.

Tal equação permite diferenciar, por meio do termo de taxa de calor por unidade de volume, um tecido sadio e um tecido com câncer, uma vez que o calor deste é gerado em taxas mais elevadas e, portanto, alterando a distribuição de temperaturas no ponto onde ocorre.

## II - METODOLOGIA:

Primeiramente, foi realizado o cálculo para o calor gerado pelas reações de metabolismo de uma célula sadia. Para isso, utilizou-se a equação estequiométrica proposta por Kuddusi (2015),

com excesso de ar em 400%, temperatura inicial de 25°C, temperatura final de 37°C e pressão constante de 1 atm, conforme apresentado pela Equação (3).



Em seguida, aplica-se a Primeira Lei para um volume de controle, considerando sua forma molar, tal como ilustrado em (4). Sabe-se, também, que a entalpia de cada substância pode ser decomposta em uma soma de sua entalpia de formação e a variação de entalpia (da temperatura inicial à final).

$$0 = \sum_{in} \dot{n}_{in} \bar{h}_{in} - \sum_{out} \dot{n}_{out} \bar{h}_{out} + \dot{Q}_{VC} \quad (4)$$

Sendo  $\sum_{in} \dot{n}_{in} \bar{h}_{in}$  e  $\sum_{out} \dot{n}_{out} \bar{h}_{out}$ , respectivamente, a energia associada ao transporte de substâncias para o interior e exterior do volume de controle e  $\dot{Q}_{VC}$  o calor gerado na reação. Pela Equação (3), tem-se cada uma das substâncias e suas respectivas vazões molares para 1 mol de glicose. Pelos dados fornecidos por Silva & Annamalai (2012) e por Shapiro (2009) para as entalpias de formação e variação de entalpia, obtém-se a taxa de calor gerada pelo metabolismo.

Semelhantemente, pode-se calcular a entropia das reações de metabolismo utilizando a Equação (5) abaixo. Nela, considera-se apenas a entropia associada às substâncias das reações, não a equação completa da Segunda Lei. Tal como para a entalpia, a entropia pode ser decomposta em uma diferença entre seu valor de referência em 25°C ( $\bar{s}^0$ ) e sua variação devido à fração molar ( $y$ ) de cada uma das substâncias.

$$\dot{S}_M = \sum_{in} \dot{n}_{in} \bar{s}_{in} - \sum_{out} \dot{n}_{out} \bar{s}_{out} \quad (5)$$

Novamente, utiliza-se os dados fornecidos por Shapiro e Silva & Annamalai.

De maneira análoga ao caso sadio, é possível analisar a equação estequiométrica para a célula com câncer, tal como aplicar a Primeira e a Segunda Lei

para verificar a taxa de calor e entropia associadas às reações de metabolismo. Por Lehninger (2005), obtém-se a reação global para a produção de lactato apresentada em (6).



Aplicando a Equação (6) em (4), aproximando as propriedades termodinâmicas do lactato pelas do ácido láctico sintético fornecidas por Roganov (2010), obtém-se a taxa de calor gerado pelo metabolismo da célula com câncer. Além disso, pela Equação (5), tem-se também a taxa de entropia das reações de metabolismo desta célula.

Segundo Fernandes (2009), a taxa de consumo diário de glicose por uma célula é de 9,19 pmol/dia. Desta forma, devem ser reajustadas as taxas obtidas em (4) e (5) para ambas as células (sadia e patológica).

### III - RESULTADOS:

Baseado na Equação (2), foi desenvolvido uma simulação computacional no *software MATLAB* utilizando o Método das Diferenças Finitas (MDF) para se obter o perfil de temperaturas em 1kg de tecido muscular. Os resultados obtidos são apresentados nas figuras 1 e 2 a seguir.

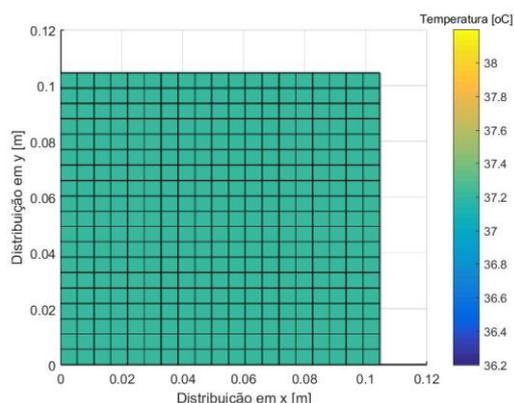


Figura 1: Distribuição de temperaturas em um tecido sadio

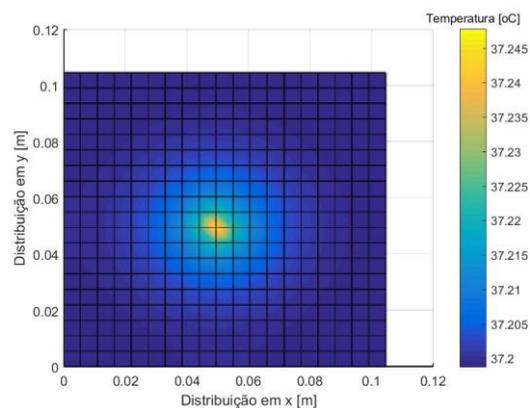


Figura 2: Distribuição de temperaturas em um tecido com câncer.

Nota-se, pelas figuras, que uma célula sadia possui distribuição uniforme de temperatura ao longo do tecido, enquanto a célula com câncer possui temperaturas mais elevadas nas proximidades da região contendo o câncer.

Além disso, substituindo os valores da bibliografia nas Equações (4) e (5), pode-se obter os valores das taxas de calor e irreversibilidades gerados para cada uma das células, sendo seus resultados apresentados na tabela 1.

Tipo de célula	Sadia	Com câncer
Taxa de geração de calor (J/dia.cél.)	1,9826	7,8570
Taxa de geração de entropia (mJ/K.dia.cél.)	1,0366	11,4811

Tabela 1: Taxas de calor e irreversibilidades geradas.

Em relação à geração de irreversibilidades, utilizando dos valores de taxa de calor oriunda do metabolismo e da perfusão, aliada à taxa de entropia das substâncias do metabolismo, é possível calcular a taxa de geração de irreversibilidades por meio da Equação (7), que vem diretamente da Segunda Lei para um volume de controle.

$$\dot{\sigma} = -\frac{\dot{Q}}{T_0} - \dot{S}_M - \dot{S}_P \quad (7)$$

Com  $\dot{S}_P$  sendo a entropia associada à taxa de calor oriunda da perfusão,  $\dot{Q}$  a taxa de calor gerado pelo

metabolismo,  $T_0$  a temperatura de referência da célula (neste caso, de 310K) e  $\dot{S}_M$  a taxa de entropia associada às substâncias presentes na reação de metabolismo. Obtêm-se, portanto, os valores de geração de irreversibilidades apresentados na tabela 2.

Taxa de entropia gerada	Sadia	Com câncer
Por dia (J/K.kg.dia)	187,097126	784,832026
Por ano (kJ/K.kg.ano)	68,290451	286,463689

Tabela 2: Taxa da geração de irreversibilidades por dia e por ano.

Segundo Silva & Annamalai (2008), para uma expectativa de vida média de 74,63 anos para um ser humano do sexo masculino, a taxa de geração de entropia é de 11.508,00 kJ/kg.K. O valor obtido neste trabalho foi de 5.096,5164 kJ/kg.K, cerca de 0,44 vezes o da bibliografia. Hershey (2010) obteve o valor de 10.025,00 kJ/kg.K, sendo o obtido neste trabalho 0,51 vezes o obtido pelo autor.

Analogamente, é possível substituir o valor obtido pelo calor oriundo do metabolismo pelo calculado pela expressão apresentada na tese de Mady (2014), conforme apresentada abaixo em (8) e (9).

$$M_{homem} \left( \frac{kcal}{dia} \right) = 66,5 + 13,8m + 5,0h - 6,8a \quad (8)$$

$$M_{mulher} \left( \frac{kcal}{dia} \right) = 655,1 + 9,6m + 1,8h - 4,7a \quad (9)$$

Com  $m$  sendo a massa em kg,  $h$  a altura em cm e  $a$  a idade em anos. Substituindo tais valores na Equação (7), com os dados fornecidos pelo IBGE (2008) para as medianas de alturas e massas da população brasileira, podem-se obter os gráficos das figuras 3 e 4 abaixo.



Figura 3: Taxa de geração de irreversibilidades por idade.

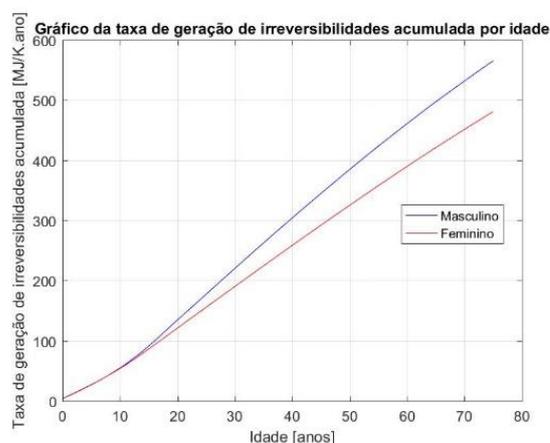


Figura 4: Taxa de geração de irreversibilidades acumuladas por idade.

#### IV - CONCLUSÃO:

Conclui-se, neste trabalho, que é possível realizar uma análise energética e entrópica de uma célula humana, conhecidas as suas reações de metabolismo e demais termos associados à geração de irreversibilidades. Além disso, a diferença entre o metabolismo de uma célula sadia (regida, de forma geral, pelo Ciclo de Krebs) e uma com a neoplasia maligna (que opera sob o Ciclo de Warburg) é de grande impacto em sua taxa de calor e irreversibilidades geradas ao longo da vida, aumentando a geração de entropia acumulada. Com isso, se dá indícios de que as células com câncer atingem o equilíbrio termodinâmico mais rapidamente do que uma célula sadia, o que provocaria uma antecipação de sua morte.

Ademais, é possível concluir que os valores obtidos para a geração de irreversibilidades obtidos pelos cálculos do trabalho possuem mesmas ordens de grandeza que os da literatura, o que indica que o modelo, salvo correções associadas a fatores biológicos, condiz com o proposto na área da pesquisa.

## V - BIBLIOGRAFIA:

FERNANDES, H.; BLOEM, R.; de BRUJIN, J. **Growth, metabolism and growth inhibitors of mesenchymal stem cells**. Tissue Engineering: Part A v. 15, no. 8, 2009.

HERSHEY, D. **Entropy theory of Aging Systems: Humans, Corporations and the Universe**. London: Imperial College Press, p. 133-141, 2010.

IBGE. **Pesquisa de orçamentos familiares. Antropometria e estado nutricional de crianças adolescentes e adultos no Brasil (2008-2009)**. Rio de Janeiro: Ministério da Saúde, 2010.

KUDDUSI, L. **Thermodynamics and life span estimation**. Energy, p. 227-238, 2015.

LEHNINGER, A. L.; NELSON, D.; COX, M. **Principles of biochemistry**. New York: Wh Freeman, 2005.

ROGANOV, G. N.; EMEL'YANENKO, V. N.; VEREVKIN, S. P., SCHICK, C.; STEPURKO, E. N.; GEORGIEVA, M. K. **The thermodynamic properties of S-Lactic Acid**. Russian Journal of Physical Chemistry A, v. 84, no. 9, p. 1491-1497, 2010.

SCHRÖDINGER, E. **What is Life? Physical Aspects of Living Cell**. Cambridge: Cambridge University Press, p. 23-26, 1948.

SHAPIRO, H.; MORAN, M. **Princípios de Termodinâmica para Engenharia**. 6. Ed. Rio de Janeiro: LTC Editora, 2009.

SILVA, C.; ANNAMALAI, K. **Entropy generation and human aging: lifespan entropy and effect of physical activity level**. Entropy, v. 10, p. 100-123, 2008.

SILVA, C.; ANNAMALAI, K. **Entropy stress and scaling of vital organs over life span based on allometric laws**. Entropy, v. 14, p. 2550-2577, 2012.

WARBURG, O. **On the origin of cancer cells**. Science, v. 123, no. 3191, p. 309-314, 1956.

WISSLER, E. **Pennes' 1948 paper revisited**. Journal of Applied Physiology, v. 85, p. 35-41, 1998.